

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-343

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 498/08
// (C 07 D 498/08
267/00
307/00)

識別記号

庁内整理番号
6736-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)1月5日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ リファマイシン S の 3-アミノ誘導体の製造
法

⑮ 特 願 昭53-132751

⑯ 出 願 昭53(1978)10月30日

優先権主張 ⑰ 1977年11月5日 ⑱ イギリス
(GB) ⑲ 46155/77

⑳ 発 明 者 ヴィットリオ・ロセツティ
イタリア国ミラノ・ヴィア・ア
ルザイア・ナヴィグリオ・パヴ
エス120

㉑ 発 明 者 レオナルド・マルシリ

イタリア国ミラノ・セグラテ・
ミラノ 2

㉒ 発 明 者 カルミン・バスクオールシ
イタリア国ミラノ・ヴィア・ク
リメア23

㉓ 出 願 人 アルキファル・ラボラトリー
・キミコ・ファルマコロジチ・
エス・ピー・エイ
イタリア国トレント・ロヴェレ
ト・コルソ・ヴェローナ165

㉔ 代 理 人 弁理士 豊田善雄

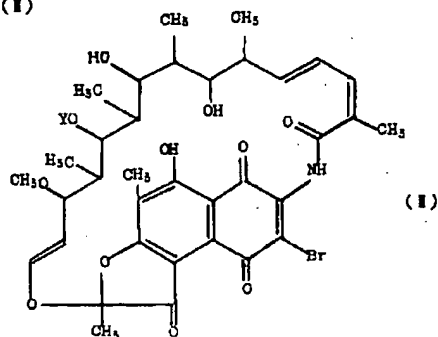
明 細 書

1. 発明の名称

リファマイシン B の 8-アミノ誘導体の
製造法

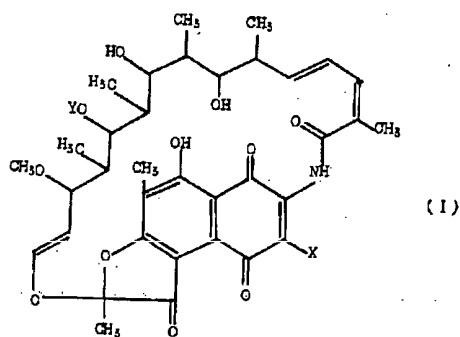
2. 特許請求の範囲

1) 式 (I)



(式中 Y は、-H 又は -COCH₃ である。) で表わさ
れる化合物を、テトラヒドロフラン、1, 4-ジ
オキサン、ベンゼン、キシレン、クロロホルム、
ジクロルメタン及び 1, 2-ジクロルエタンから

成る群より選択された溶媒に溶解し、そして 0℃
〜100℃の温度で、5分間から10時間、ヘキ
サメチレンテトラミン又は式 H-X (式中 X は、
アミノ；1〜4個の炭素原子を有するアルキルア
ミノ；アリルアミノ；アニリノ；ベンゼン環の少
なくとも1個の水素原子がハロゲン、メタル、メ
トキシルそして水酸基からなるグループの一員で
置換されたフェニルアミノ；8〜6個の炭素原子
を有するシクロヘキシルアミノ；ベンジルアミノ；
ビベリジノ；ピロリジノ；モルフォリノ；ビベラ
ジノ；イミダゾロ；4-メチル-チアゾール-2
-アミノ；2〜8個の炭素原子を有するジアルキ
ルアミノ；4〜8個の炭素原子を有する N, N-
ジアルキルアミノ-アルキルアミノ；フルフリル
アミノ；テトラヒドロフルフリルアミノ；8〜8
個の炭素原子を有するアルコキシルアルキルアミ
ノ；5個の炭素原子を有するアルキルアミノまた
は 2〜6個の炭素原子を有するヒドロキシルアル
キルアミノより選択される基である。) で表わさ
れるアミンからなる群より選択されたアミンと反

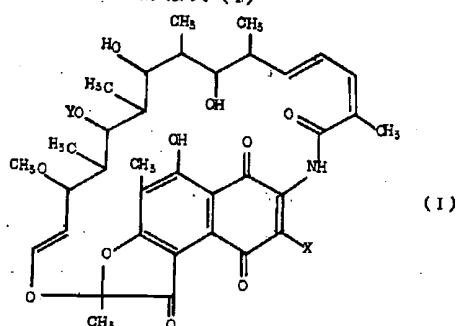


3 発明の詳細を説明

リファマイシンS及び、リファマイシンSVやリファンピシンのようなそのいくつかの誘導体の抗菌性 (antibiotic properties) はよく知られて

それ故、上述の方法は非常に取り扱いにくく、そして特殊な、費用のかかる装置を使つて実施する必要がある。

本発明の主要な目的は式(1)



(式中、Yは —CH_3 、又は —COCH_3 であり、そして、Xはアミノ；1～4個の炭素原子を有するアルキルアミノ；アリルアミノ；アニリノ；ベンゼン環の少なくとも1個の水素原子がハロゲン、メチル、メトキシルそして水酸基からなるグループの一員

リファマイシンS誘導体のなかで、特に興味あるのは高い抗菌性 (antibiotic activity) を持つ化合物であるところのリファマイシンSの8-アミノ誘導体である。

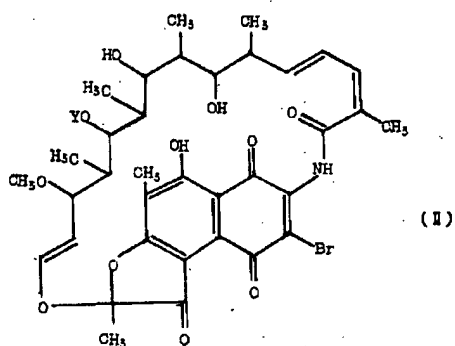
(Helvetica Chimica Acta), 66, 2868 (1978)

にはリファマイシンBとアミンの反応から得られる旨記載されている。しかしこの製法におけるβ-アミノ-リファマイシンBの収量は非常に低く1%以下である。

更に本出願人にかかるころの米国特許第4007168号明細書には、高い工業的収量で8-アミノ-リフアマイシン8と8-アジド-リフアマイシン8を得ることの出来る方法が開示されている。しかしながら、かような方法にはアジ化ナトリウムを反応物質として必要とする欠点がある。アジ化ナトリウムは周知の通り、高い毒性の物質

で置換されたフェニルアミノ； 8 ～ 6 個の炭素原子を有するシクロアルキルアミノ；ベンジルアミノ；ピペリジノ；ピロリジノ；モルフオリノ；ピペラジノ；イミダゾロ； 4 - メチルーチアゾール - 2 - アミノ； 2 ～ 8 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ； 4 ～ 8 個の炭素原子を有する N, N - ジアルキルアミノ - アルキルアミノ；フルフルアルアミノ；テトラヒドロフルフルアルアミノ； 3 ～ 8 個の炭素原子を有するアルコキシアルキルアミノ； 5 個の炭素原子を有するアルキルアミノまたは 2 ～ 6 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキルアミノより選択される。) で置換されるリファマイシン B の 3 - アミノ誘導体を高収量で製造するための工業的規模で実施し得る。製造法を得ることである。

これ等の目的物は式(Ⅱ)



(式中、Yは前述の意味を有する。)で表わされる化合物をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサシ、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロルメタン、および1,2-ジクロルエタンからなる群より選択された溶媒に溶解し、0℃ないし100℃の温度で、5分ないし10時間、ヘキサメチレンテトラミン及び式H-X(式中Xは式(I)について定義されたとおりの意味を有する。)で表わされるアミンからなる群より選択されたアミンと反応させることにより得られる。式(II)の化合物はよく知られており、これもまた

つた後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下、蒸発乾燥させ、最後に200mlのエタノールから結晶化させた。このようにして赤色結晶の純粋な8-シクロプロピルアミノ-リファマイシン858gを得た。

Rf: 0.75

UVスペクトル: 525(8.17), 876(882), 819(4.16), 265(4.47), 284(4.44)

実施例2

テトラヒドロフラン400mlに50gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、20℃で、これに15mlのプロピルアミンを滴下する。攪拌は20℃で80分間続けられ、次いで塩化ナトリウム15g及びクエン酸15gを水に溶かした溶液50mlを上記反応混合体に加え15分間攪拌する。デカンテーションした後、下層は捨て、有機溶液は硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下蒸発乾燥する。次いでメタノールから結晶化させて紫色結晶の純粋な8-プロピルアミノ-リファマイシン884.5gを得た。

本出願人にかかるところの西独特許出願公開第2548128号明細書の中に述べられている。

本願の特徴がより明瞭に理解されるためにいくつかの化合物を得る実施例をここに述べるが、これらは例示にすぎず、本発明を限定するものではない。実施例においてRfで示される薄層クロマトグラフィーは溶出液としてはベンゼン:酢酸エチル:メタノール(20:8:7)混液を用い、シリカゲルプレートで行なった。

紫外線スペクトル測定はエタノール溶液中で行なつた: nm (log ε)。

実施例1

テトラヒドロフラン460mlに100gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、水浴で40℃以下に冷却しつつ、これに12.5mlのシクロプロピルアミンを加え、この反応混合体を室温で一晩攪拌する。

不溶塩を濾過した後、有機溶液を約200mlに濃縮し、次いで500mlのクロロホルムで薄める。有機溶液をクエン酸水溶液で洗い、次いで水で洗

Rf: 0.75

UVスペクトル: 516(8.15), 871(881), 818(4.10), 266(4.41), 285(4.45)

実施例8

テトラヒドロフラン400mlに50gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を88℃に加熱し、攪拌しながら、これに25mlのロートルイジンを加える。この混合体を1時間攪拌した後、500mlのクロロホルムで薄め、次いでこの溶液をクエン酸の水溶液で数回洗つた後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下蒸発乾燥させ暗青色の残留物を得、それを250mlのメタノールに溶解する。アスコルビン酸25gと水25mlをこの溶液に加え、0℃で一晩放置する。このようにして8-ロートルイジノ-リファマイシン8Vを結晶化し、吸引濾過後、90%メタノールで洗う。次いでクロロホルム500mlに溶解し、フェリシアン化物水溶液で酸化し、有機層を分離し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を蒸発させ暗青色の残留物を得、これをイソプロピル

エーテルで磨砕し、濾過した。このようにして青色結晶の8-オートルイジノ-リファマイシン882 μ を得た。

Rf : 0.78

UVスペクトル : 555(888), 875(Shoulder), 828(420), 267(449), 212(458)。

実施例4

テトラヒドロフラン400mlに溶解した50 μ の8-ブローリファマイシン8を20mlのアニリンと30℃で1時間反応させた後、実施例3で述べた操作に従って反応生成物を回収し、青色結晶の純8-アミノ-リファマイシン8376 μ を得る。

Rf : 0.78

UVスペクトル : 560(889), 880(Shoulder), 829(422), 269(448), 280(Shoulder)。

実施例5

実施例8で記述する反応を、オートルイジンのかわりに25 μ のp-クロルアニリンを用いてくり返えすと、青色結晶の8-p-クロルアニリン

-リファマイシン885 μ を得る。

Rf : 0.8

UVスペクトル : 564(889), 870(885), 828(417), 267(424), 215(447)。

実施例6

クロロホルム250mlに50 μ の8-ブローリファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、これに20mlのメタノールと80 μ のヘキサメチレンテトラミンを加え、次いでこの混合体を8時間還流し、冷却後、不溶物を濾過分離する。クロロホルム溶液を水で8回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、クロロホルムを蒸発させ黒色粉末を得、2-メトキシエタノールから結晶化させる。このようにして黒色結晶の純8-アミノ-リファマイシン888 μ を得る。

Rf : 0.77

UVスペクトル : 528(296), 865(886), 812(409), 265(448), 227(448)。

本反応を、クロロホルムのかわりにジクロルメタンを用いて実施すると、同生成物を同収量で得

る。本反応を、クロロホルムのかわりにテトラヒドロフランを用いて実施すると、同生成物を得るが、収量は低い(28 μ)。

実施例7

ベンゼン80mlに5 μ の8-ブローリファマイシン8を懸濁させ、次いで20℃でこれに5mlのベンジルアミンを滴下しながら攪拌する。1時間の攪拌後、この反応は完了し、固体は完全に溶解する。この反応混合体をクエン酸の水溶液で数回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで約15mlまで濃縮する。この生成物をカラムクロマトグラフィーを用い、ベンゼン-アセトン(85:15)で溶出して精製する。このようにして純8-ベンジルアミノ-リファマイシン825 μ を得る。

Rf : 0.81

UVスペクトル : 505(Shoulder), 867(882), 818(418), 261(Shoulder), 286(451)。

実施例8

ベンゼン80mlに5 μ の8-ブローリファマイシン8を懸濁させた懸濁液を攪拌しながら、室

温で、これに5mlのシクロヘキシルアミンを加える。1時間後、固体は完全に溶解する。この反応混合体をクエン酸の水溶液で数回洗った後、有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶液を蒸発、乾留し、イソプロピルエーテルで磨砕する。このようにして黒色粉末の純8-シクロヘキシルアミノ-リファマイシン818 μ を得る。

Rf : 0.77

UVスペクトル : 526(880), 868(885), 821(424), 267(447), 229(452)。

実施例9

10 μ の8-ブローリファマイシン8をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、次いで、室温で攪拌しながらこれに4mlのイソプロピルアミンを加える。この反応混合体を8時間攪拌し、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液10mlを加える。水層はデカントして捨て、テトラヒドロフラン溶液は8 μ のクエン酸を含む塩化ナトリウム飽和水溶液10mlで洗う。次いでテトラヒドロフラン溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下、溶液を蒸発さ

せる。

固体残留物をベンゼン 80 ml に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（溶出液ベンゼン：アセトン 85：15）。このようにして暗赤色結晶の純 8-イソプロピルアミノ-リフアマイシン 848 g を得る。

Rf : 0.77

UV スペクトル : 526 (320), 867 (885), 815 (406), 267 (436), 228 (446)。

実施例 10

50 g の 8-ブロム-リフアマイシン 8 をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、80℃に加熱し、次いでこれに 25 ml の 8-クロルアニリンを加える。温度を 40℃に上げ、その温度で反応混合体を 2 時間攪拌し、次いで 20℃に冷却し、それから 500 ml のクロロホルムで薄める。この有機溶液を塩酸 10 ml を水 500 ml で薄めたもので洗った後、水で 8 回洗い、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ暗青色の粉末を得、これをメタノール 200 ml に溶解し、それから 20

g のアスコルビン酸を加える。するとオレンジ色の生成物が直ちに結晶化する。それを吸引濾過し、90%メタノールで洗い、次いでクロロホルム 200 ml に溶解する。

この溶液を攪拌しながら 200 ml のフェリシアン化物の 15% 水溶液を加え、1 時間攪拌後、デカントし、水層を捨てる。クロロホルム溶液は水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで蒸発乾燥させ、残留物をイソプロピルエーテルで磨砕する。このようにして純 8-メ-クロルアニリノ-リフアマイシン 882 g を得る。

Rf : 0.81

実施例 11

テトラヒドロフラン 100 ml に 10 g の 8-ブロム-リフアマイシン 8 を溶解した溶液を攪拌しながら、これに 8 ml の N-メチル-ピペラジンを加え、20 分後、この反応混合体を濾過し、このようにして得られた溶液をクロロホルム 150 ml で薄める。この溶液をクエン酸水溶液で洗い、次いで水で洗い、乾燥し、更に減圧下で蒸発乾燥し、

Rf : 0.70

実施例 18

テトラヒドロフラン 400 ml に 50 g の 8-ブロム-リフアマイシン 8 を溶解した溶液を攪拌しながら、60℃でこれに 25 g の 8-アミノ-フェノールを加え、15 分後この反応は完了する（TLC で確認）。室温に冷却後、実施例 8 に従って、生成物を分離して、純 8-メ-ヒドロキシアニリノ-リフアマイシン 880.5 g を得る。

Rf : 0.70

UV スペクトル : 578 (848), 880 (shoulder), 829 (419), 267 (448), 210 (460)。

実施例 14

5 g の 8-ブロム-リフアマイシン 8 をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、40℃に加熱し、次いでこれに 25 g の 4-メチル-2-アミノ-チアゾールを加える。この反応混合体を 6 時間還流した後 20℃に冷却し濾過する。このテトラヒドロフラン溶液をクロロホルム 50 ml で薄め、次いで 50 ml の 1% 塩酸水溶液で 1 回洗い、それから

石油エーテルで磨砕し、吸引濾過する。このようにして、純 8-(4'-メチル-ピペラジノ)-リフアマイシン 898 g を得る。

Rf : 0.54

UV スペクトル : 528 (882), 855 (shoulder), 816 (417), 270 (448), 220 (454)。

実施例 12

テトラヒドロフラン 40 ml に 5 g の 8-ブロム-リフアマイシン 8 を溶解し、40℃でこれに 25 g の p-アミノフェノールを反応させる。

この反応混合体を 1 時間還流した後 20℃に冷却し、濾過し、そしてこの黒いテトラヒドロフラン溶液をクロロホルム 50 ml で薄め、濃塩酸 2 ml を含む 50 ml の水で洗い、次いで水で数回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発乾燥する。このようにして得た固体をベンゼン 20 ml に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：アセトン 80：20）で精製する。純 8-(4'-ヒドロキシ)-アニリノ-リフアマイシン 825 g を得る。

ら水で数回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下、溶媒を蒸発乾涸し、固体残留物をベンゼン15mlに溶解し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：アセトン80：20）で精製する。このようにして黒色結晶の純8-（4-メチル-2-アミノ-チアゾール-2-イル）-リファマイシン8.02gを得る。

Rf : 0.75

実施例15

実施例8で記述する反応において、ロートルイジンをモートルイジンで置き換える時、青色結晶の8-モートルイジノ-リファマイシン8.156gを得る。

Rf : 0.82

実施例16

クロロホルム50mlに溶解した10gの8-ブロム-リファマイシン8を1gのイミダゾールと5時間還流する。この反応溶液を冷却、濾過後、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下蒸発乾涸し、残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ベンゼン：アセトン80：20）で精製する。このようにして褐色結晶の純8-イミダゾロ-リファマイシン8.12gを得る。

Rf : 0.50

実施例17

テトラヒドロフラン50mlに溶解した10gの8-ブロム-リファマイシン8を40℃で5gのモルフォリンと15分間反応させる。

次いで、この反応混合体を冷却し、濾過する。このテトラヒドロフラン溶液をクロロホルム200mlで薄め、クエン酸水溶液で洗い、次いで水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、蒸発乾涸させる。残留物をイソプロピルエーテルで磨砕し、濾過する。このようにして暗青色結晶の純8-モルフォリノ-リファマイシン8.95gを得る。

Rf : 0.77

UVスペクトル：516(380), 372(Shoulder), 319(417), 269(445), 208(454)。

実施例18

実施例17で記述する反応において、モルフォ

リンをピロリジンで置き換える時、8-ピロリジノ-リファマイシン8.8gを得る。

Rf : 0.77

m.p. 192~195℃

UVスペクトル：525(382), 367(Shoulder), 328(419), 268(446), 215(447)。

実施例19

5gの8-ブロム-リファマイシン8をテトラヒドロフラン80mlに溶解し、これに25mlの4-アミノ-ブチルアルデヒドジエチルアセタールを加える。1時間後反応混合体をクロロホルム50mlで薄め、クエン酸水溶液で洗い、最後に水で洗う。このようにして得た有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで蒸発乾涸し、残留物をベンゼン15mlに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：アセトン85：15）にかけた後、暗紫色結晶の8-（4-ジエトキシ-ブチルアミノ）-リファマイシン8.18gを回収する。

Rf : 0.75

UVスペクトル：528(383), 365(389), 313(419), 266(452), 229(453)。

実施例20

テトラヒドロフラン50mlに10gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、これに5mlのフルフリルアミンを加える。この反応混合体を1時間攪拌し、次いで8gの二酸化マンガンを加え更に60分間攪拌する。この反応混合体を濾過し、濾液を5%クエン酸水溶液200ml中に攪拌しながら一滴一滴注ぎ次いでクロロホルム200mlを加える。このクロロホルム溶液をデカントし、分離して、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧下、蒸発乾涸する。黒い残留物をイソプロピルエーテルで磨砕し、濾過して8-フルフリルアミノ-リファマイシン8.84gを得る。

Rf : 0.71

実施例21

テトラヒドロフラン25mlに5gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解し、25℃で25mlの

テトラヒドロフルフリルアミンを15分間反応させる。クロロホルムで薄めた後、有機溶液をクエン酸水溶液で洗い、次いで水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下蒸発乾固する。残留物をシリカカラム(ベンゼン:アセトン85:15)を用いクロマトグラフィーにかけ、純8-テトラヒドロフルフリルアミノ-リファマイシン822gを得る。

Rf: 0.78

UVスペクトル: 518(817), 865(888), 816(417), 264(448), 226(449)。

実施例22

テトラヒドロフラン80mlに5gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、室温で、これに2.5gの1-ブチン-3-メチル-8-アミノを加える。この反応混合体を2時間還流し、20℃に冷却後、クロロホルム100mlで薄める。この有機溶液をクエン酸水溶液で洗い、次いで水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、蒸発乾固する。このようにして得た粗生

成物(4.8g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:アセトン85:15)で精製し、紫色結晶の純8-(1'-ジメチル-2'-ブチンアミノ)-リファマイシン829gを得る。

Rf: 0.78

UVスペクトル: 522(887), 870(875), 821(408), 265(487), 212(447)。

実施例23

実施例22で記述する反応において、1-ブチン-3-メチル-8-アミノをN,N-ジエチル-エチレンジアミンで置き換える時、純8-(2'-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-リファマイシン802gを得る。

実施例24

実施例22で記述する反応において、1-ブチン-3-メチル-8-アミノをエタノールアミンで置き換える時、暗褐色粉末の8-(2'-ヒドロキシエチルアミノ)-リファマイシン801gを得る。

Rf: 0.68

例)

実施例25

テトラヒドロフラン500mlに50gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、室温でこれに25mlのジメチルアミンを加える。この反応混合体を1時間攪拌した後、濾過する。この有機溶液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで蒸発乾固する。5gの粗生成物を前述のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、緑色がかつた粉末の純8-ジメチルアミノ-リファマイシン887gを得る。

Rf: 0.75

UVスペクトル: 546(825), 870(Shoulder), 323(412), 271(438), 281(486), 215(483)。

実施例26

テトラヒドロフラン880mlに50gの8-ブロム-リファマイシン8を溶解した溶液を攪拌しながら、15℃でこれに10mlのトリエチルアミンを加え、次いでテトラヒドロフラン20mlに5.5

mlのアリルアミンを溶解した溶液を15℃で一箇づつ加える。この反応混合体を15℃で25分間攪拌し、次いで濾過する。濾液を、塩化ナトリウム15gとクエン酸10gを50mlの水に溶かした溶液で洗い、次に、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗い、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下蒸発乾固し、粗8-アリルアミノ-リファマイシン8489gを得る。この粗生成物5gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:アセトン85:15)で精製し、紫色粉末の純8-アリルアミノ-リファマイシン832gを得る(収量56% w/w)。

Rf: 0.75

UVスペクトル: 520(Shoulder), 865(381), 315(413), 265(441), 229(447)。

出願人 アルキファル ラボラトリー エ キミコ
フアルマコロジチ エス・ビー・エイ

代理人 豊 田 啓 雄

THIS PAGE BLANK (USPTO)